

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»**

Τίτλος

***«Σχέδιο πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής για την αξιολόγηση της
αποτελεσματικότητας της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με υπέρταση.»***

Title

***“Draft a protocol for an RCT for assessing the effectiveness of amlodipine for
treating hypertension.”***

ΤΡΙΚΑΛΙΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Καθηγητής Ι. Στεφανίδης (επιβλέπων)

Χρ. Δοξάνη

Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς

ΛΑΡΙΣΑ, 2017

Τίτλος μελέτης

Τυχαιοποιημένη μελέτη, φάσης II, με διπλή τυφλοποίηση, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αμλοδιπίνης στη μείωση της συστολικής πίεσης σε άτομα που πάσχουν από υπέρταση.

Αριθμός Πρωτοκόλλου:

Αρχική ημέρα πρωτοκόλλου: 21/9/2017

Οργανισμός: Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας

Στοιχεία χορηγού:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΜΕΖΟΥΡΛΟ, ΛΑΡΙΣΑ

41110 ΤΘ 1425

+30 (241350) 1000

uhosplar@uhl.gr

Κύριος ερευνητής:

Στοιχεία κύριου ερευνητή:

Τοποθεσία: Ελλάδα

Κέντρα που συμμετέχουν:

1) Μονάδα υπέρτασης του νοσοκομείου Σωτηρία

Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο «Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα 11527

Τηλ.: +30 2107763117

Fax: +30 2107719981

2) Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού & Καποδιστριακού

Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Κεντρικό Κτίριο, 5ος όροφος

Βασ. Σοφίας 114, Αθήνα 115 27

Τηλ. 213 2088099 | Fax: 213-2088676

Πληροφορίες χορηγού Sponsor information

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Αρτηριακή υπέρταση καλείται η αυξημένη πίεση του αίματος εντός των τοιχωμάτων των αρτηριών. Η υπέρταση αποτελεί την κυριότερη αιτία καρδιαγγειακών νοσημάτων και εγγεφαλικών επεισοδίων, παγκοσμίως. Αυξημένη θεωρείται η πίεση όταν η συστολική και η διαστολική πίεση ξεπεράσουν τα 140 και 90 χιλιοστά της στήλης υδραργύρου, αντίστοιχα. Η αμλοδιπίνη είναι το πιο συχνά χορηγούμενο φάρμακο, ως πρώτη γραμμή θεραπείας, για την υπέρταση. Το συγκεκριμένο φάρμακο παρουσιάζει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες με κυριότερη το οίδημα των κάτω άκρων.

Στόχοι μελέτης

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στη μείωση της πίεσης του αίματος σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση.

Δευτερεύοντες στόχοι είναι η αξιολόγηση του ποσοστού των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικά επεισόδια και η θνησιμότητα.

Υλικά και μέθοδοι

Για το σκοπό της μελέτης 168 άτομα με υπέρταση θα χωριστούν σε δύο ισάριθμες ομάδες, όπου στην μία θα χορηγείται η θεραπεία και στην άλλη το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη θα είναι μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II, με διπλή τυφλοποίηση. Η διάρκεια της μελέτης θα είναι 1 χρόνος.

Αποτελέσματα

Μετρήσεις θα γίνονται καθόλη τη διάρκεια του πειράματος. Τα αποτελέσματα θα αξιολογηθούν στατιστικά. Θα αξιολογηθεί η διαφορά baseline-τέλος μελέτης της πίεσης της θεραπευόμενης ομάδας, καθώς και η διαφορά με την ομάδα που λαμβάνει το εικονικό φάρμακο ανά εβδομάδα, αλλά και στο σύνολο της μελέτης. Θα εκτιμηθούν οι δείκτες επιβίωσης, τα ποσοστά κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ABSTRACT

Introduction

Hypertension is called the increased blood pressure in the artery walls. Hypertension is the major reason for cardiovascular diseases and strokes, worldwide. Increased is consider the blood pressure that exceeds the systolic and diastolic pressure for more than 140 and 90 mg, respectively. Amlodipine is the most frequent treatment used for hypertension. The most common adverse event is edema.

Aim of the study

Main aim of the study is to evaluate the effectiveness of amlodipine for the reduction of blood pressure at patients with hypertension. Secondary endpoints are the evaluation of the percentage of patients with cardiovascular diseases, strokes and the mortality.

Materials and Methods

168 patients with hypertension will be divided equally at two groups, treatment group and control group. This study is a double-blinded, randomized, phase II clinical trial. The duration of the study is 1 year.

Results

Measurements will be taken all the time of the trial. The results will be evaluated statistically. Will be evaluated the difference of the blood pressure between baseline-end of the study of the treatment group. Furthermore will be evaluated the difference with the placebo group per week and at the end of the trial. Finally will be estimated the mortality rates, the hazard ratio of stroke and cardiovascular disease.

Table of Contents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	3
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	3
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	3
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	3
Κριτήρια ένταξης	3
Κριτήρια αποκλεισμού	4
Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	4
Τυχαιοποίηση	4
Τυφλοποίηση.....	4
Παρέμβαση μελέτης.....	5
Ομάδες θεραπείας	5
Περιγραφή φαρμάκων	5
Δοσολογία και τρόπος λήψης	5
Τροποποίηση δοσολογίας.....	5
Προφυλάξεις φαρμάκου	5
Απόθεμα φαρμάκων	5
ΣΧΕΔΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	6
ΦΑΚΕΛΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	6
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	6
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	7
ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ.....	8
Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο	8
Συχνότητα επισκέψεων	8
Inclusion – Exclusion κριτήρια.....	9
Ηλεκτρονική καταγραφή στοιχείων	10
Επαλήθευση των δεδομένων της μελέτης.....	10
Έλεγχος ως προς την ασφάλεια	10
Διαδικασία τυχαιοποίησης – τυφλότητας	10

Έλεγχος φαρμακευτικών προϊόντων	11
Οικονομικά στοιχεία	11
Επικοινωνία	11
Αποτελέσματα και δημοσιεύσεις.....	11
Ηθικά θέματα	11
Βιβλιογραφία	12
Παράρτημα Ι.....	14
Παράρτημα ΙΙ.....	15

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, γνωστή και ως υπέρταση, είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και εγκεφαλικά επεισόδια [1]. Υπέρταση έχουν τα άτομα είτε με συστολική πίεση μεγαλύτερη από 140 χιλιοστά στήλης υδραργύρου, είτε η διαστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 90 χιλιοστά στήλης υδραργύρου [2]. Η παθογένεια της υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική. Στο 95% των περιπτώσεων η αρτηριακή υπέρταση οφείλεται σε ιδιοπαθή αίτια, δηλαδή σε κληρονομικά αίτια, παχυσαρκία, μακροχρόνια αυξημένη πρόσληψη αλατιού, καθιστική ζωή, κλπ. Συνήθως εμφανίζεται μετά την ηλικία των 30 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σπάνια και σε παιδιά. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η αρτηριακή υπέρταση οφείλεται σε κάποιο άλλο νόσημα (δευτεροπαθής), το οποίο όταν αντιμετωπιστεί επιτυχώς θεραπεύει και την ίδια [2]. Ορισμένοι δημογραφικοί παράγοντες που παρουσιάζουν διαφορές στην υπέρταση είναι το φύλο, η ηλικία, η φυλή, η εθνικότητα, ο δείκτης μάζας σώματος που επηρεάζουν την απόκριση σε αντιυπερτασικούς φορείς [3] [4].

Σχεδόν 1 δισεκατομμύρια άνθρωποι (περίπου το 26% του ενήλικου πληθυσμού) πάσχει από υπέρταση παγκοσμίως το 2000 και προβλέπεται ότι θα αυξηθεί σε 1,56 δις ανθρώπους μέχρι το 2025. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές επιβεβαιώνουν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε όλες τις ηλικίες. Παρόλο που υπάρχουν αρκετές ασφαλής και αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη και τον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης, οι δείκτες για την υπέρταση παραμένουν σε όχι ικανοποιητικά επίπεδα στις περισσότερες χώρες. Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ θα είχαν αποφευχθεί 46000 θάνατοι αν όλοι οι ασθενείς θεραπεύονταν αποτελεσματικά σύμφωνα με τις υπάρχουσες κλινικές οδηγίες. Εάν παραμείνει μη ελεγχόμενη, η υπέρταση μπορεί να προκαλέσει επίσης καρδιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσο, απώλεια όρασης και έμφραγμα του μυοκαρδίου [5] [6] [2]. Στην Ελλάδα περίπου το 20% του πληθυσμού πάσχει από υπέρταση. Σύμφωνα με έκθεση της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής για το 2012, το ποσοστό των ανδρών στο γενικό πληθυσμό είναι 17,71% και των γυναικών 22,49% [2].

Για τη θεραπεία της υπέρτασης υπάρχει ποικιλία θεραπευτικών επιλογών. Οι διυδροπυριδίνες ανήκουν στην ομάδα των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και χρησιμοποιούνται για την μείωση της αρτηριακής πίεσης [1]. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναφέρονται και ως ανταγωνιστές ασβεστίου, λειτουργούν παρεμποδίζοντας την είσοδο ιόντων ασβεστίου από τους διαύλους των κυτταρικών μεμβρανών. Η δράση αυτή ασκείται κυρίως στον καρδιακό μυ, όπου προκαλούν ελάττωση της συσπαστικότητας, η οποία όμως αντισταθμίζεται από την ελάττωση του μεταφορτίου από την αγγειοδιαστολή. Επίσης ασκείται και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων όπου προκαλείται ελάττωση του μυϊκού τόνου και αγγειοδιαστολή τόσο στα περιφερικά όσο και στα στεφανιαία αγγεία [6]. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου είναι από τους πιο δημοφιλείς αντιυπερτασικούς παράγοντες, με αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η αμλοδιπίνη (amlodipine), ανήκει

στην ομάδα των διυδροπυριδινών και είναι ένας μακράς διάρκειας αποκλειστής διαύλων ασβεστίου και χορηγείται συχνά ως θεραπεία για ήπια μέχρι μέτρια υπέρταση [6]. Παρόλα αυτά, μόνο οι μισοί ασθενείς μπορούν να φτάσουν την επιθυμητή αρτηριακή πίεση με τη καθορισμένη θεραπεία αμλοδιπίνης και έτσι αυξάνεται η δόση που έχει ως συνέπεια πιθανόν να αυξηθεί σημαντικά η εμφάνιση περιφερειακού οιδήματος εξαιτίας της αγγειοδιαστολικής επίδρασης των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου [6]. Μικρό σχετικά ποσοστό υπερτασικών που δεν υπερβαίνει το 10% δεν ανέχεται τη λήψη των ανταγωνιστών ασβεστίου λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία, η ερυθρότητα του προσώπου και το οίδημα των κάτω άκρων. Το οίδημα αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και την κύρια αιτία διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής [7].

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στη μείωση της συστολικής πίεσης σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση.

Primary endpoint: Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μείωση της πίεσης του αίματος, η οποία ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με πίεση αίματος <140/90 mmHg στο τέλος της μελέτης

Secondary endpoint: Δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, μείωση εγκεφαλικών επεισοδίων και ο θάνατος.

[8] [9] [10] [11]

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θα πραγματοποιηθεί μια τυχαιοποιημένη, τυφλή, κλινική δοκιμή, φάση II. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, τυφλή, κλινική μελέτη παρέμβασης. Η μελέτη θα έχει διάρκεια 1 έτος.

Η εγγραφή των συμμετεχόντων, η χορηγία των φαρμάκων και οι αναλύσεις θα γίνουν στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Η μελέτη θα ξεκινήσει 5/3/2018 και εκτιμάται να τελειώσει 5/3/2019.

Θα ακολουθηθεί το χρονοδιάγραμμα του παραρτήματος I.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Για το σκοπό της μελέτης θα συμμετέχουν τουλάχιστον 168 ασθενείς, 84 ασθενείς στην πειραματική ομάδα και 84 στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς θα αναζητηθούν στην μονάδα υπέρτασης του Ιπποκράτειου νοσοκομείου και στην μονάδα υπέρτασης του νοσοκομείου Σωτηρία.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες πρέπει να είναι ενήλικοι, μεγαλύτεροι από 18 ετών, να υπάρχει ξεκάθαρη διάγνωση για υπέρταση (SBP>140 mmHg, DBP>90 mmHg) που να έχει γίνει πρόσφατα και να μην απειλεί άμεσα την υγεία σε περίπτωση μη χορηγίας φαρμάκου, να μην εμφανίζουν οίδημα και να μην έχει γίνει λήψη οποιουδήποτε αντιυπερταστικού τις τελευταίες 48 ώρες πριν την αρχή της μελέτης. [12]

Κριτήρια αποκλεισμού

Όσοι ασθενείς έχουν ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος ή εγκεφαλικού, άτομα που έχουν παρουσιάσει υψηλή υπέρταση (SBP>200 mmHg, DBP>120 mmHg), γυναίκες που κυοφορούν, ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 ερυθρομυκίνη ή διαλαζέμη, ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια, άπνοια κατά τον ύπνο, στένωση νεφρικών αρτηριών με νοσήματα των επινεφριδίων, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή τύπου II και όσοι δεν δηλώνουν συγκατάθεση για συμμετοχή στην μελέτη [13].

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε από τις παρακάτω ενέργειες σε κάποιο συμμετέχοντα στην μελέτη, καθορίζεται από τον κύριο ερευνητή αν θα αποσυρθεί από την μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι στηθαγχικό άλγος, αρρυθμία και αλλεργική αντίδραση. Σε οποιαδήποτε περίπτωση κριθεί ότι υπάρχει πιθανός κίνδυνος για την υγεία του συμμετέχοντα, αποσύρεται αυτόματα από την μελέτη [13].

Τυχαιοποίηση

Έπειτα από την έγγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων στην μελέτη και την εξακρίβωση για την πληρότητα ως προς τα κριτήρια ένταξης, ξεκινάει η διαδικασία της τυχαιοποίησης. Η διαδικασία της τυχαιοποίησης θα γίνει με τη χρήση λογισμικού που παράγει τυχαία νούμερα. Η τυχαιοποίηση θα γίνει σε ομάδες ορισμένου μεγέθους και ως ομάδες των 4 ασθενών ώστε να διασφαλισθεί ότι κάθε ομάδα θα έχει ίσο αριθμό ατόμων με την άλλη.

Η κάθε θεραπεία αντιστοιχεί στην Α και Β ομάδα, έτσι με τυχαία τοποθέτηση των ασθενών θα είχαμε έξι πιθανούς συνδιασμούς ABBA, AABB, BBAA, ABAB, BABA, BAAB, όπου αντιστοιχούμε τους αριθμούς 1-6 αντίστοιχα και αγνοούμε τα νούμερα 0, 7-9. Έτσι για παράδειγμα σε μια σειρά 2,9,5 αντιστοιχούν σε AABB, BABA και οι ασθενείς τοποθετούνται ως ο 1^{ος} σε Α, ο 2^{ος} σε Α, ο 3^{ος} σε Β, ο 4^{ος} σε Β, ο 5^{ος} σε Β, ο 6^{ος} σε Α θεραπεία κ.ο.κ.

Τυφλοποίηση

Για να επιτευχθεί η διπλή τυφλότητα της μελέτης οι ασθενείς δεν γνωρίζουν σε ποια ομάδα βρίσκονται. Επίσης οι νοσηλευτές που χορηγούν τα φάρμακα δεν γνωρίζουν αν χορηγούν το φάρμακο ή το placebo, διότι οι δόσεις ετοιμάζονται από πριν από άτομο που δεν συμμετέχει στη χορηγία του φαρμάκου και τα συσκευάζει σε φακέλους με το νούμερο του κάθε ασθενή. Σε περίπτωση που κριθεί αναγκαίο ο

κύριος ερευνητής μπορεί να αναιρέσει την τυφλότητα για κάποιο ασθενή, ο οποίος αποκλείεται και από την μελέτη.

Παρέμβαση μελέτης

Ομάδες θεραπείας

Θα υπάρχουν δύο ομάδες. Στη μία ομάδα θα χορηγείται η θεραπεία και στην άλλη το εικονικό φάρμακο. Κάθε ομάδα αποτελείται από 84 άτομα.

Περιγραφή φαρμάκων

Το φάρμακο είναι σε μορφή σκληρού καψακίου. Κάθε καψάκι περιλαμβάνει 5 mg αμλοδιπίνης.

Δοσολογία και τρόπος λήψης

Καθημερινά χορηγούνται 10 mg (2 καψάκια). Η χορήγηση γίνεται δια του στόματος.

Τροποποίηση δοσολογίας

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως παρατεταμένη ναυτία, ζάλη, υπνηλία κόπωση, πιθανή μείωση της δόσης σε 5 mg με απόφαση του κύριου ερευνητή.

Προφυλάξεις φαρμάκου

Να φυλάσσεται σε χώρο με θερμοκρασία μικρότερη των 25 βαθμών.

Απόθεμα φαρμάκων

Την προηγούμενη από την παράδοση των φαρμάκων στους ασθενείς, θα ελέγχεται το απόθεμα του φαρμάκου για τυχόν απώλειες.

ΣΧΕΔΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη θα έχει διάρκεια 1 έτος. Στην αρχή της μελέτης, καθώς και την πρώτη εβδομάδα κάθε τριμήνου, οι συμμετέχοντες θα παρουσιάζονται στο νοσοκομείο και θα παραλαμβάνουν καψάκια με φάρμακα με δόσεις μέχρι την επόμενη επίσκεψη (3 μήνες). Κατά την ημέρα παραλαβής θα γίνονται και οι απαραίτητες ενημερώσεις από τους ιατρούς καθώς και αναφορά από τον ασθενή για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην αρχή και μετά το πέρας του 1 έτους θα γίνουν και οι απαραίτητες μετρήσεις για καταγραφή. Εβδομαδιαία θα γίνεται καταγραφή της πίεσης από τους ασθενείς και θα συμπληρώνουν το αντίστοιχο έντυπο ώστε να το παραδίδουν στο νοσοκομείο κατά τις 3μηνες επισκέψεις τους.

ΦΑΚΕΛΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Κάθε συμμετέχων στην αρχή της μελέτης θα συμπληρώσει έγγραφο με δημογραφικά στοιχεία, όπως φύλο, ηλικία, εθνικότητα, φυλή, στοιχεία για τον τρόπο ζωής και διατροφής. Έγγραφο ιατρικού ιστορικού όπου θα συμπληρώνουν το ιατρικό ιστορικό τους. Στο φάκελο θα καταχωρούνται και οι μετρήσεις τους που θα γίνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Κατά την εισαγωγή των συμμετεχόντων στη μελέτη και στο τέλος αυτής, θα γίνει μέτρηση της πίεσης του αίματος με Holter πίεσεως, το οποίο θα γίνει σε 4 ημέρες για αποφυγή ταλαιπωρίας των συμμετεχόντων.

Κάθε 3 μήνες, κατά την επίσκεψη των συμμετεχόντων θα μετριέται και θα καταγράφεται η πίεση του αίματος με πιεσόμετρο υδραργύρου. Σε περίπτωση απουσίας κάποιου συμμετέχοντα κατά τις επισκέψεις θα υπάρχει επικοινωνία με συγγενείς ώστε να γνωστοποιηθεί η αιτία, για πιθανή καταγραφή των secondary endpoints.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πριν ξεκινήσει η μελέτη χρησιμοποιώντας την power analysis, βρίσκουμε το ελάχιστο μέγεθος του δείγματος που χρειάζεται να χρησιμοποιήσουμε για να εξασφαλίσουμε όσο το δυνατόν πιο ακριβή αποτελέσματα με το δυνατό λιγότερο κόστος. Για το power analysis χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τη βιβλιογραφία όπως η διακύμανση που ορίστηκε στις 10 mm στήλης υδραργύρου, η ελάχιστη εκτιμώμενη διαφορά για να επιτύχουμε να έχουμε ένα επιθυμητό μέγεθος δείγματος για μια μελέτη φάσης II, εκτιμήθηκε να είναι 5 mg στήλης υδραργύρου, το power ορίστηκε σε 0,9 και το επίπεδο σημαντικότητας σε 0,05. Η αναμενόμενη διαφορά ήταν 140mm στήλης υδραργύρου για την μία ομάδα και 135mm για την άλλη.

Έπειτα από την περάτωση της μελέτης και αφού γίνουν και οι τελευταίες μετρήσεις θα ακολουθήσει στατιστική ανάλυση των δεδομένων που θα έχουν συλλεχθεί.

Αρχικά θα ελεγχθούν τα δεδομένα για το αν ακολουθούν κανονική κατανομή με το test shapiro wilk. Θα υπολογισθούν περιγραφικά στατιστικά όπως μέση τιμή, διακύμανση, διάμεσος, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, διασπορά και θα παρουσιασθούν σε ένα πίνακα.

Θα γίνει z-test για τη σύγκριση του ποσοστού των ατόμων με μέση πίεση $<140/90$ με τους ασθενείς που εμφάνιζαν κατά μέσο όρο υπέρταση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Θα γίνει και σύγκριση της μέσης τιμής από την baseline μέχρι το τέλος της μελέτης της θεραπευόμενης ομάδας με την ομάδα με το εικονικό φάρμακο.

Για την ομάδα που θα χορηγηθεί το φάρμακο θα γίνει t-test για εξαρτημένα δείγματα μεταξύ baseline και τέλους της μελέτης (1^ο έτος) για να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για να ελεγχθεί η επίδραση του φαρμάκου ανά τρίμηνο και εβδομαδιαία (σύμφωνα με τις μετρήσεις των ασθενών).

Θα γίνει t-test για ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ του φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου στο τέλος της μελέτης για να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και θα γίνει και αμφίδρομη ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για σύγκριση του φαρμάκου με το εικονικό φάρμακο σε εβδομαδιαία βάση με χρήση bonferroni test ώστε να εκτιμήσουμε αν κατά τη διάρκεια της μελέτης το φάρμακο δεν ήταν πιο αποτελεσματικό από το εικονικό.

Για να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην επιβίωση, στην μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στην μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων θα χρησιμοποιήσουμε το χ^2 test, όπου θα εκτιμήσουμε αν τα ποσοστά θνητότητας οφείλονται στην επίδραση του φαρμάκου, καθώς και το ποσοστό κινδύνου για εγκεφαλικό και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον αφού διευκρινίσουμε αν υπάρχει σχέση μεταξύ θεραπείας και αποτελέσματος, θα υπολογίσουμε το μέγεθος αυτής της σχέσης. Αυτό θα γίνει με τον υπολογισμό του odds ratio.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα γίνουν με επίπεδο σημαντικότητας 5%.

[14] [10]

ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο

1. Έλεγχος ότι χρησιμοποιείται η τελευταία εγκεκριμένη έκδοση της φόρμας συμπλήρωσης
2. Έλεγχος ότι η κάθε φόρμα έχει υπογραφεί και από τον συμμετέχοντα στην μελέτη και από τον ερευνητή

Συχνότητα επισκέψεων

Θα πραγματοποιηθούν 3 επισκέψεις, μία πριν την έναρξη της μελέτης, μία στην τρίτη εβδομάδα και μία στο τέλος της μελέτης, όπως περιγράφεται και στο παράρτημα II.

1^η επίσκεψη

Πριν ξεκινήσει η μελέτη.

Σκοπός:

1. έλεγχος της καταλληλότητας των εγκαταστάσεων (εργαστήρια, ιατρεία)
2. έλεγχος της καταλληλότητας του προσωπικού που θα συμμετάσχει στη μελέτη (ορθή εκπαίδευση και γνώση του Good Clinical Practice) και συλλογή των βιογραφικών τους ώστε να επιβεβαιώνεται η καταλληλότητά τους
3. έλεγχος της διαθεσιμότητας των φαρμάκων που θα χορηγηθούν στους ασθενείς και των συνθηκών αποθήκευσής τους
4. έλεγχος ότι όλο το προσωπικό που θα συμμετάσχει έχει λάβει την τελευταία ενημερωμένη έκδοση του πρωτοκόλλου
5. έλεγχος ότι όλες οι φόρμες συμπλήρωσης στοιχείων (π.χ. φόρμες ασθενών) είναι ενημερωμένες σύμφωνα με το πρωτόκολλο
6. συμπλήρωση και συλλογή συμφωνητικών εμπιστευτικότητας

2^η επίσκεψη

Στους 6 μήνες.

Σκοπός:

1. συλλογή και έλεγχος της φόρμας συμπλήρωσης των ασθενών και διασταύρωση των στοιχείων με αυτά που συμπληρώνονται στην ηλεκτρονική βάση
2. έλεγχος της τήρησης της ανωνυμίας των ασθενών
3. έλεγχος της καταγραφής τυχών προβλημάτων που παρουσιάστηκαν
4. λήψη βιογραφικών από τυχών νέο προσωπικό που συμμετέχει στη μελέτη ώστε να ελεγχθεί η καταλληλότητά του ως προς την εκπαίδευση και τη γνώση του GCP

3^η επίσκεψη

Στον 1 χρόνο.

Σκοπός:

1. συλλογή και έλεγχος της φόρμας συμπλήρωσης των ασθενών και διασταύρωση των στοιχείων με αυτά που συμπληρώνονται στην ηλεκτρονική βάση
2. έλεγχος της καταγραφής τυχών προβλημάτων που παρουσιάστηκαν
3. λήψη του τελικού report της μελέτης από τον κύριο ερευνητή

Σε κάθε επίσκεψη πραγματοποιείται έλεγχος ότι γίνονται οι μετρήσεις που αφορούν το primary και τα secondary end-points. Κατά τη διάρκεια και των τριών επισκέψεων πραγματοποιείται συνάντηση με τον επικεφαλής ερευνητή ώστε να γίνει ενημέρωση της πορείας της μελέτης και να συζητηθούν θέματα σχετικά με τη διαδικασία.

Inclusion – Exclusion κριτήρια

Inclusion

1. Η ηλικία των ασθενών να είναι μεγαλύτερη των 18 χρονών. Η πιθανή παρέκκλιση από το πρωτόκολλο είναι μικρής σημασίας γιατί κυρίως μπορεί να εισάγει bias κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.
2. Για όλους τους συμμετέχοντες πρέπει να υπάρχει ξεκάθαρη διάγνωση για υπέρταση (SBP>140 mmHg, DBP>90 mmHg) που να έχει γίνει πρόσφατα και να μην απειλεί άμεσα την υγεία σε περίπτωση μη χορηγίας φαρμάκου. Στην αντίθετη περίπτωση η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας και απορρίπτονται από την μελέτη γιατί σε περίπτωση τυχαιοποίησης στην ομάδα με το placebo πιθανόν να κινδυνεύσει η υγεία του ασθενή.
3. Οι συμμετέχοντες δεν πρέπει να εμφανίζουν οίδημα. Η παρέκκλιση σε αυτή την περίπτωση είναι μικρής σημασίας γιατί κυρίως μπορεί να εισάγει bias κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.
4. Συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή τους στην μελέτη. Σε περίπτωση που δεν ληφθεί, η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας λόγω παράβασης των δικαιωμάτων του συμμετέχοντα.
5. Να μην έχει γίνει λήψη οποιουδήποτε αντιυπερταστικού τις τελευταίες 48 ώρες πριν την αρχή της μελέτης. Η παρέκκλιση είναι μικρής σημασίας γιατί κυρίως μπορεί να εισάγει bias κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Exclusion

1. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος ή εγκεφαλικού. Σε αυτή την περίπτωση η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας γιατί υπάρχει κίνδυνος για την υγεία του συμμετέχοντα.
2. Άτομα που έχουν παρουσιάσει υψηλή υπέρταση (SBP>200 mmHg, DBP>120 mmHg). Σε αυτή την περίπτωση η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας γιατί κινδυνεύει η υγεία του συμμετέχοντα.
3. Οι γυναίκες που κυοφορούν. Σε αυτή την περίπτωση η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας γιατί κινδυνεύει η υγεία του συμμετέχοντα.
4. Άσθενείς στους οποίους χορηγούνται αναστολείς του CYP3A4 ερυθρομυκίνη ή διαλταζέμη. Σε αυτή την περίπτωση η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας γιατί κινδυνεύει η υγεία του συμμετέχοντα για πιθανή αντίδραση με την αμλοδιπίνη.
5. Ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση. Σε αυτή την περίπτωση η παρέκκλιση είναι μικρής σημασίας γιατί κυρίως μπορεί να εισάγει bias κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.
6. Όσοι δεν δηλώνουν συγκατάθεση για συμμετοχή στην μελέτη. Σε περίπτωση που δεν ληφθεί, η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας λόγω παράβασης των δικαιωμάτων του συμμετέχοντα

Ηλεκτρονική καταγραφή στοιχείων

Σε ειδικά σχεδιασμένη ηλεκτρονική πλατφόρμα καταγράφονται τα στοιχεία της μελέτης και συγκεκριμένα το randomization number του κάθε ασθενή, η ημερομηνία καταχώρησής του, η θεραπεία που εφαρμόζεται και τα δεδομένα των μετρήσεων του κάθε ασθενή. Η πλατφόρμα αυτή επιτρέπει στον monitor έλεγχο της πορείας της μελέτης από απόσταση.

Επαλήθευση των δεδομένων της μελέτης

Κατά τη διαδικασία αυτή γίνεται έλεγχος ως προς την σωστή συμπλήρωση των CRF's και γενικά για οποιαδήποτε ανεπακολούθια μεταξύ των στοιχείων της μελέτης.

Έλεγχος ως προς την ασφάλεια

Έλεγχος και αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων γεγονότων και σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Διαδικασία τυχαιοποίησης – τυφλότητας

Βεβαίωση μέσω εγγράφων για την διαδικασία της τυχαιοποίησης και της τυφλότητας των ασθενών. Σε περίπτωση unblind κάποιου ασθενή έλεγχος ότι έγινε καταγραφή του λόγου.

Έλεγχος φαρμακευτικών προϊόντων

Λήψη στοιχείων που αφορά την μεταφορά τους, την παραλαβή τους, την αποθήκευσή τους, την θερμοκρασία συντήρησής τους και τις τυχόν επιστροφές.

Οικονομικά στοιχεία

Βεβαίωση ότι όλες οι οικονομικές συναλλαγές φέρουν τα κατάλληλα αποδεικτικά.

Επικοινωνία

Όλες οι συνομιλίες που αφορούν την μελέτη να γίνονται μέσω e-mail. Επικοινωνίες μέσω τηλεφώνου που μπορεί να προκύψουν συνοψίζονται μέσω e-mail εκ των υστέρων.

Αποτελέσματα και δημοσιεύσεις

Όταν τελειώσει η μελέτη και αφού αναλυθούν στατιστικά τα αποτελέσματα, τα στοιχεία παραδίδονται στο χορηγό. Επίσης στο χορηγό παραδίδονται και όλα τα συναφή έγγραφα που αφορούν την μελέτη διατηρώντας το απόρρητο των ασθενών. Η μελέτη δεν μπορεί να δημοσιευθεί ή να κοινοποιηθούν στοιχεία χωρίς πρότερη έγκριση του χορηγού

Ηθικά θέματα

Η παρούσα μελέτη είναι σύμφωνη με τις οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής (GCP), καθώς και το προσωπικό που θα εργαστεί στην μελέτη έχει λάβει εκπαίδευση για καλή κλινική πρακτική. Η μελέτη αναμένεται να λάβει έγκριση από τον Εθνικό οργανισμό φαρμάκων και την εθνική επιτροπή δεοντολογίας.

Βιβλιογραφία

- [1] Ghamami Niousha, Sandy Hsiang Yu Chiang Sandy, Dormuth Colin, and Wright James, "Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers," 2014.
- [2] (2017, Sep.) keelpno. [Online]. <http://www.keelpno.gr/el-%CE%B1%CF%81%CF%87%CE%B9%CE%BA%CE%B7/worldhealthday2013.aspx>
- [3] Scott S. Billecke and Pamela A. Marcovitz, "Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension," *Vascular Health and Risk Management*, pp. 95-104, 2013.
- [4] David A. Calhoun, Yves Lacourci, Nora Crikelair, Yan Jia, and Robert D. Glazer, "Effects of Demographics on the Antihypertensive Efficacy of Triple Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide for Moderate to Severe Hypertension," *Current medical research and opinion*, vol. 29, no. 8, pp. 901-910, August 2013.
- [5] Keith C. Ferdinand and Samar A. Nasser, "A Review of the Efficacy and Tolerability of Combination Amlodipine/Valsartan in Non-White Patients with Hypertension," *American Journal of Cardiovascular Drugs*, pp. 301-313, June 2013.
- [6] Yin Wei-Hsian et al., "Combination With Low-dose Dextromethorphan Improves the Effect of Amlodipine Monotherapy in Clinical Hypertension," *Medicine*, vol. 95, no. 12, March 2016.
- [7] (2017, Sep.) Hypertension.gr. [Online]. <http://www.hypertension.gr/Content/index.aspx>
- [8] Bhaswat S. Chakraborty, "Clinical trials of antihypertensives: Nature of control and design," *Indian Journal of Pharmacology*, pp. 13-17, February 2011.
- [9] Birgitta Weltermann, Anja Viehmann, and Christine Kersting, "Hypertension management in primary care: study protocol for a cluster randomized controlled trial," *Trials*, March 2015.
- [10] T Fujiwara et al., "The Phase III, double-blind, parallel-group controlled study of amlodipine 10 mg once daily in Japanese patients with essential hypertension who insufficiently responded to amlodipine 5 mg once daily," *Journal of Human Hypertension*, pp. 521-529, January 2009.
- [11] Martin Tepel, Werner Hopfenmueller, Alexandra Scholze, Alexandra Maier, and Walter Zidek, "Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 11, pp. 3605-3612, November 2008.
- [12] Steven G. Chrysant, "Blood Pressure Effects of High-Dose Amlodipine-Benazepril Combination in Black and White Hypertensive Patients Not Controlled on

Monotherapy," *Drugs in R&D*, pp. 57-64, December 2012.

- [13] (2017, Sep.) <https://www.drugs.com/>. [Online].
<https://www.drugs.com/sfx/amlodipine-side-effects.html>
- [14] Liu Yukai et al., "Aliskiren and Amlodipine in the Management of Essential Hypertension: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *PLoS ONE*, July 2013.
- [15] Lee Seung-Ah, Choi Hong-Mi, Park Hye-Jin, Ko Su-Kyoung, and Lee Hae-Young, "Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy," *The Korean Journal of Internal Medicine*, pp. 315-324, April 2014.
- [16] Uday Jadhav et al., "Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study," *PLoS ONE*, April 2014.
- [17] Scott S. Billecke and Pamela A. Marcovitz, "Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension," *Vascular Health and Risk Management*, pp. 95-104, March 2013.
- [18] Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trials National Heart, "Major clinical trials of hypertension: what should be done next?," *Hypertension*, July 2005.
- [19] (2017, Sep.) clinicaltrials.gov. [Online].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00443456>

Παράρτημα Ι

Σχέδιο χρονοδιάγραμματος

Εγγραφή στην μελέτη και συμπλήρωση εντύπων συγκατάθεσης																
Έλεγχος ασθενών (screening) για τα inclusion και exclusion κριτήρια																
Τυχαιοποίηση ασθενών																
Χορήγηση θεραπείας και εικονικού φαρμάκου																
Μέτρηση πίεσης ασθενών																
Στατιστική ανάλυση δεδομένων																
Παράδοση αποτελεσμάτων στο χορηγό																
Μήνες	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

1ος μήνας: 5/1/2018

16ος μήνας: 5/5/2019

Παράρτημα II

Πίνακας επισκέψεων

Διαδικασίες	Έλεγχος ασθενών	Τυχοποίηση	Πριν τη θεραπεία	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Στο τέλος της θεραπείας
Επισκέψεις			X	X	X
Μήνας	1	2	3	8	14
Έντυπο συγκατάθεσης	X				
Δημογραφικά στοιχεία	X				
Inclusion/ Exclusion criteria	X				
Ιατρικό ιστορικό	X				
Μετρήσεις			X	X	X
Έλεγχος καταλληλότητας εγκαταστάσεων και προσωπικού			X		
Έλεγχος τυχόν προβλημάτων			X	X	X
Έλεγχος φακέλου ασθενών			X	X	X
Λήψη τελικού report					X